

1 • UNA CONFERENZA CHE HA FATTO EPOCA

Esterrefatti. I pochi europei, e tra questi diversi italiani, presenti nel 1997 a Washington alla Conferenza di Consenso americana in-detta per valutare l'uso della mammografia di screening nelle donne tra i 40 e i 50 anni di età non capivano cosa stesse succedendo. Il clima nella grande sala delle Conferenze era infuocato: gli addetti ai lavori sapevano che vi erano divergenze, non secondarie, tra i diversi gruppi, ma nessuno avrebbe potuto prevedere quello che successe.

Già nel corso del dibattito l'atmosfera si era surriscaldata. Le luci abbaglianti accecavano i relatori e impedivano a chi parlava di vedere la platea del pubblico e le sue reazioni. Appena finita una relazione, una fila di persone – e tra queste molte donne operate per tumore mammario – si allineava compostamente dietro i microfoni presenti in vari punti della sala e riceveva il consenso a parlare da parte del moderatore. I toni, per quanto possibile in un ambiente nordamericano abituato all'asprezza dei confronti, suonavano particolarmente duri. Quando arrivò il verdetto della giuria, sfavorevole alla pratica della mammografia di screening (cioè a quella che viene eseguita in assenza di sintomi clinici) nelle donne più giovani, tra i 40 e i 50 anni, nella platea l'agitazione crebbe e soprattutto nelle prime file divenne palese lo scontento.

Richard Klausner, Direttore del National Cancer Institute (il più importante centro statunitense per la ricerca pubblica sul cancro) e uno dei principali organizzatori della Conferenza di Consenso,

espresse subito la sua insoddisfazione per la conclusione raggiunta dal Panel. In una testimonianza successiva al Congresso degli Stati Uniti dichiarò tutta la sua perplessità di merito e di metodo e accettò di promuovere un diverso percorso, politico e solo subordinatamente tecnico, per decidere sulla questione.¹

Da allora, fino ad oggi, la questione dello screening mammografico nelle donne in assenza di sintomi agita gli animi negli Stati Uniti e non ha avuto una definitiva conclusione, continuando le controversie tra diverse posizioni. Molti di noi allora si domandarono se quello non fosse l'ennesimo caso di follia degli americani, una conferma del fatto che spesso certe loro azioni appaiono a noi europei irragionevoli ed emotive (anche se, talvolta, dobbiamo ammettere che sono meno pazze di quanto pensiamo).

In un articolo pubblicato nel 2013 sul *New York Times*, in occasione dell'ennesima polemica sulla stampa americana sui benefici e i rischi della mammografia a scopo di screening, la giornalista e scrittrice Peggy Orenstein racconta come allora, data la sua esperienza di donna che era stata operata per un tumore della mammella, le fosse sembrata intollerabile la posizione presa dal Panel, in sostanza una posizione contro le donne. Le emozioni l'avevano spinta a schierarsi e a lottare per ottenere il pronunciamento della politica per ribaltare quel verdetto. Successivamente – afferma – aveva capito che le cose non stavano così e per questo oggi milita sul fronte che sollecita una diversa politica, limitativa, verso lo screening mammografico, con altrettanta forza e carica emotiva.²

¹ La testimonianza di Richard Klausner al Senato degli Stati Uniti, che ha segnato le sorti di quella conferenza e di larga parte della discussione sulla mammografia di screening nelle donne di 40-49 anni fino ai giorni nostri, è consultabile all'URL: www.hhs.gov/asl/testify/t970205b.html

² L'articolo di Peggy Orenstein sulla sua esperienza personale con il tumore al seno e la Conferenza di Consenso del 1997 è consultabile all'URL: www.nytimes.com/2013/04/28/magazine/our-feel-good-war-on-breast-cancer.html?pagewanted=all&_r=0/

Il testo è stato pubblicato in italiano su *Internazionale*: http://m4.ti.ch/fileadmin/DSS/DSP/ICP/RCT/CPST/Rassegna_stampa/Internazionale_20130524.pdf

Un mio commento flash pubblicato dalla stessa rivista è consultabile all'URL: www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/InternazionalePaci.pdf

A noi europei tutto quello che stava succedendo, in fondo, procurava imbarazzo; usualmente rifuggiamo da espressioni emotivamente eccessive, e questo è tanto più vero in un'Europa scientifica che è prevalentemente di estrazione inglese o nordica. Gli europei, a partire da un documento inglese del 1986 che lanciava il primo programma nazionale di screening organizzato, il Forrest Report, avevano deciso alla fine degli anni Ottanta di proporre la mammografia solo dai 50 anni in su, e progressivamente questa linea era stata accolta dalla sanità pubblica di pressoché tutti i paesi dell'Unione Europea. Con qualche protesta del mondo clinico, ma senza troppi problemi. E, salvo che in pochi casi, questa scelta non è sostanzialmente cambiata negli anni.³

Questo episodio è paradigmatico della lunga e irrequieta storia dell'utilizzo della mammografia per la diagnosi precoce del tumore della mammella. Non c'era stata pace prima; non c'è stata, meno che mai, dopo quella conferenza.

Indubbiamente, tutto ciò è stato il frutto dello sviluppo, avvenuto assai rapidamente nei decenni immediatamente dopo la seconda guerra mondiale, dell'uso della tecnologia in medicina, una conseguenza delle nuove conoscenze biologiche sulle malattie. Inoltre, l'uso della biostatistica per affrontare problemi medici, che si era allora diffuso, ha reso sempre più complessa la medicina, come avvenuto ad esempio nello studio delle malattie infettive (si pensi ai modelli per lo studio delle epidemie influenzali o della storia naturale dell'infezione da HIV) e della patologia cronica, dal diabete all'ipertensione, alle epatiti e a tanti altri aspetti della patologia cardiovascolare o dell'immunologia. Difficile pensare oggi a una qualsiasi branca medica in cui non vi sia un ostico corpus di conoscenza biologico e biostatistico.

Nel caso della mammografia avvenne, allora tra le prime volte nella pratica medica, quanto oggi è sempre più comune in molte aree della medicina: il coinvolgimento delle persone sane.

³ Notizie sul Forrest Report e la storia del programma di screening inglese sono consultabili all'URL: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20060715135132/cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/index.html/>

LA MAMMOGRAFIA DI SCREENING

L'esame radiologico del seno (mammografia) con finalità proprie di medicina clinica (per individuare la presenza di noduli o altri segni) è stato usato sin dall'inizio del Novecento e progressivamente è divenuto tecnologicamente sempre più affidabile. Fu negli anni Sessanta che si pose, negli Stati Uniti, la questione del suo utilizzo per investigare donne sane, cioè che non avevano alcun sintomo che potesse far pensare alla malattia. Da allora la mammografia è il principale test per la *diagnosi precoce* del tumore al seno. *In questo libro si tratta esclusivamente dell'uso della mammografia di screening, cioè in donne a cosiddetto "rischio medio" di tumore al seno.* Non si presentano specifici protocolli di sorveglianza né per le donne che hanno già avuto un tumore al seno (follow-up) né per quelle ad alto rischio genetico o a rischio per altre motivazioni.

L'esame viene eseguito grazie ad apparecchi dedicati (*mammografi*) e prevede la possibilità di effettuare diverse *proiezioni* e, se opportuno, ingrandimenti o particolari di aree selezionate. Per ottenere un'adeguata visibilità, le mammelle debbono essere posizionate con particolare attenzione e questo richiede una compressione che può dare qualche dolore. La sua esecuzione richiede poco tempo (tutto l'esame viene eseguito in pochi minuti) e non ci sono altre difficoltà (salvo nel caso che la donna sia portatrice di una protesi). Quando utilizzata all'interno di programmi organizzati di diagnosi precoce rivolti a gruppi o popolazioni che non hanno sintomi di malattia (programmi di screening), si chiama "mammografia di screening".

La mammografia di screening viene eseguita da un *tecnico di radiologia*, che deve essere specificamente formato per l'esecuzione dell'esame, come usualmente avviene nei programmi di screening. In questo contesto, la lastra viene letta in una seduta di lettura dedicata da due radiologi, che danno il loro responso separatamente. Il *radiologo* lettore di mammografie, che deve essere stato formato alla *lettura con finalità di screening*, dovrebbe leggere almeno 5000 mammografie all'anno per acquisire la necessaria esperienza.

A partire dagli anni 2000, si sono progressivamente diffusi i mammografi digitali, che si basano sulla diagnostica per immagini computeriz-

zata. Questa consente una migliore gestione delle immagini ed un loro controllo di qualità. È anche possibile condividere tra centri di screening le immagini mammografiche digitali che sono archiviate in un sistema informativo chiamato RIS/PACS, facilitando la consultazione da parte di altri esperti e il recupero di vecchie immagini.

La mammografia di screening non permette di arrivare a una diagnosi di cancro al seno, ma il referto che viene compilato al termine della doppia lettura della lastra radiologica può concludere per un *esame negativo* (senza alcun indizio di tumore) oppure per un *sospetto mammografico*, che ha come conseguenza la necessità che la donna si sottoponga a successivi approfondimenti. Gli approfondimenti possono prevedere una visita clinica, una successiva mammografia (per esempio un ingrandimento di un particolare) e un esame a ultrasuoni (ecografia). Su questa base il *senologo* (il medico esperto di patologia del seno, quindi qualificato per una sessione di approfondimenti diagnostici) può fare un'agoaspirazione per un esame delle cellule prelevate con l'ago oppure avviare la donna a una biopsia non operatoria, che è una vera analisi del tessuto mammario con una valutazione di tipo isto-patologico. In questo caso, la biopsia viene fatta con un ago più grande (si parla di *Tru-cut*, *core biopsy* o *Mammotome*, a seconda delle procedure utilizzate). In altri casi si può arrivare ad una biopsia intraoperatoria. Comunque, la seduta di approfondimento deve nella grande maggioranza dei casi portare a conclusione quello che viene chiamato un "episodio di screening" con un referto finale di tumore al seno o no (in quest'ultimo caso si parla di "episodio di screening falso positivo").

Nel caso di un tumore al seno è necessario che la donna venga presa in cura dal medico senologo del centro di senologia che per legge il Servizio Sanitario Nazionale oggi deve mettere a disposizione delle donne che ne hanno bisogno, dove viene programmato da un team multidisciplinare l'adeguato trattamento. Dopo il trattamento primario è necessario che sia programmato dallo stesso centro di senologia il follow-up, cioè una serie di controlli periodici nel tempo successivo per seguire, secondo protocolli definiti, i problemi della donna con tumore. Particolare rilevanza ha la presa in carico, da parte di servizi di riabilitazione e associazioni di volontariato, delle donne che abbiano specifiche difficoltà psicologiche, riabilitative e sociali.

L'introduzione della mammografia come test di screening alla fine degli anni Sessanta sulla spinta di una crescente speranza di lotta contro il cancro fu, anche qui per la prima volta, sottoposta a una valutazione di efficacia, con studi di grandi dimensioni mirati a stimare il beneficio in termini di riduzione della mortalità specifica per causa; un'insolita procedura, ancora oggi, per la valutazione di un test diagnostico.

Successivamente alla dimostrazione dell'efficacia nel ridurre la mortalità, la pratica dello screening mammografico si diffuse spontaneamente, ma in Europa (e in altre aree del mondo sviluppato) i servizi sanitari pubblici costruirono un'esperienza nuova: i programmi di screening organizzato. In questo modo si realizzò un intervento pubblico e universalistico (cioè rivolto a tutte le donne che appartenevano alla popolazione e con accesso gratuito), secondo raccomandazioni precise e con protocolli che fossero sostenibili sia per costi sia per i danni che potevano derivare dallo stesso screening. Il fatto che l'intervento medico possa causare danni misurabili, non dovuti ad errore umano, è oggi conoscenza comune (anche se spesso viene di fatto dimenticata), che si è accompagnata a una crescente attenzione per le valutazioni del rapporto costo/danno-beneficio: allora rappresentò un'assoluta novità.

Prima di ripercorrere con un certo dettaglio la controversia tecnico-scientifica sulla mammografia di screening, che è stata molto aspra anche sul piano dei rapporti personali, è necessario dire che la novità non furono gli scontri tra scienziati, che vi sono stati spesso, e molto duri, nella storia della medicina e della scienza. Nuovo è il fatto che, oggi, entrano in gioco in maniera importante la comunicazione e il coinvolgimento dell'opinione pubblica, sempre più globale, e che in questo caso le protagoniste sono le donne, così direttamente interessate e sensibili al problema. Emozioni spesso assai forti, a favore o contro una posizione a cui si tiene (che ogni contendente difende come può) e di cui discutono le stesse donne, i giornalisti, l'opinione pubblica.

In un articolo sul *New York Times* del 2014, la giornalista scientifica Denise Grady, commentando l'ennesimo articolo critico nei confronti della mammografia, pubblicato sul *JAMA*, la rivista dell'associazione dei medici americani, intitolava il suo lavoro, molto chiaro e

LA BIostatistica, L'epidemiologia E LA medicina basata sulle prove scientifiche

Gli studi clinici randomizzati e controllati sono studi di tipo sperimentale. I soggetti vengono, come si dice con gergo militaresco, "arruolati" nello studio e devono essere il più possibile simili per tutte le caratteristiche importanti (per esempio l'età). È solo il caso che li rende diversi tra loro, assegnandoli a due gruppi (con un processo che, dalla lingua inglese, viene chiamato "randomizzazione"): ad uno viene proposto il trattamento in studio, mentre all'altro no. È, nella sua forma più semplice, la condizione ottimale per studiare statisticamente, nel tempo che trascorre dopo l'assegnazione casuale al trattamento, se la probabilità di morire per la malattia sia cambiata (migliorata o rimasta uguale o peggiorata) a seguito dell'introduzione della nuova tecnologia. Il gruppo a cui è proposto il trattamento si chiama "gruppo trattato" o "attivo", il gruppo a cui non viene proposto (o comunque somministrato) il trattamento si chiama "di controllo" o, in alcuni casi, "passivo".

Oggi vi è una grande complessità degli studi sperimentali che si possono, come si usa dire, disegnare e poi organizzare. Elementi fondamentali sono comunque la randomizzazione (casualità nell'assegnazione) e la durata (per quanto tempo è necessario seguire la vita di queste persone per valutare se l'obiettivo è stato raggiunto, un fattore che è una funzione del tipo di malattia in studio).

Come detto, negli anni Sessanta studi sperimentali di questo tipo furono per la prima volta rivolti a valutare le nuove tecnologie di screening, come la mammografia, in persone sane e fu necessario coinvolgere, per ragioni statistiche legate alla numerosità delle persone che si ammalano di tumore al seno, migliaia di donne. All'epoca la capacità di gestire masse di informazioni come queste per tanti anni (sono necessari circa 10 anni per valutare l'impatto del protocollo di screening sulla mortalità per tumore del seno) era limitata. Lo sviluppo dei computer negli anni ha permesso di gestire masse crescenti di dati e ha consentito, integrandosi con la digitalizzazione delle immagini, di eseguire studi sempre più complessi e in maniera maggiormente automatizzata. Comunque la mammografia di screening, con più di 500.000 donne coinvolte negli Stati Uniti e in Europa, rimane la più grande sperimentazione di un test di screening finora eseguita.

In questi studi le donne vengono arruolate, individualmente o a cluster (ovvero a gruppi, per esempio un piccolo comune), al gruppo attivo (a cui viene proposto un protocollo periodico di screening mammografico, variabile da studio a studio) e uno passivo, al quale non si offre alcun test oppure si offre un test diagnostico diverso (per esempio un esame clinico del seno, iniziale o periodico). Le donne sono quindi seguite nel tempo registrando tutti i nuovi casi di diagnosi di tumore al seno (sia trovati allo screening mammografico sia fuori da esso, per esempio quelli che sono chiamati "tumori di intervallo tra screening") e i decessi per qualsiasi causa di morte. Al momento della prima analisi dello studio (circa 8-10 anni dall'inizio), si valuta statisticamente il numero di decessi in ciascun gruppo (mortalità totale) e quello specifico per tumore al seno (oltre naturalmente ad altri obiettivi dello studio, come il numero delle donne a cui è stato diagnosticato il tumore o le modalità di trattamento nei due bracci di studio).

Obiettivo di questi studi è valutare se sia vera l'ipotesi che il gruppo attivo (che in larga parte dovrebbe aver seguito l'invito a praticare lo screening secondo lo specifico protocollo) riporta, rispetto al gruppo passivo, un numero inferiore di casi di morte per questa patologia, in maniera statisticamente evidenziabile.

La evidence-based medicine, che è nata per facilitare l'introduzione della pratica della sperimentazione in medicina, ha ormai una lunga storia. Archibald Cochrane ha pubblicato nel 1963 il libro *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*, che è divenuto un classico ed ha rappresentato un punto di svolta nell'uso di metodologie e promozione di pratiche basate sull'evidenza scientifica. Si sono sviluppate in tutto il mondo le iniziative della Cochrane, anche in Italia (www.cochrane.it), che operano per la promozione dell'evidence-based medicine nella pratica clinica.

La seconda edizione italiana del libro di Archibald Cochrane è stata pubblicata dal Pensiero Scientifico Editore (www.pensiero.it) con il titolo *Efficienza ed efficacia: riflessioni sui servizi sanitari*.

documentato, *Look for cancer, and find it* e così introduceva alla controversia: “La mammografia è diventata negli anni recenti argomento di dibattito, con alcuni ricercatori che ne mettono in discussione il valore e altri che, devotamente, la difendono”.⁴ Questa controversia continua a coinvolgere l’opinione pubblica, specialmente nei paesi anglosassoni, ben al di là del mondo scientifico.

La medicina tecnologica si è inserita con prepotenza nella nostra cultura, non solo medica, tradizionale. Allo stesso tempo è ormai ben evidente che non esiste più – se è mai esistito – il mondo chiuso e impermeabile degli scienziati; la comunità laica richiede sempre più di essere coinvolta, vuole conoscere ed essere informata e non le basta più fare da cassa di risonanza delle nuove scoperte. Le novità su salute e malattia *fanno notizia*, come si dice, e suscitano speranze e curiosità, richieste di azione da parte della società, desiderio di conoscere e poter liberamente e individualmente scegliere. Per questo la comunicazione è parte integrante di come prendono forma i nuovi oggetti culturali che riguardano la malattia e le emozioni di tante persone.

La mobilitazione delle donne, ma anche degli uomini e delle famiglie, per sostenere la ricerca e il lavoro di chi opera per sconfiggere il tumore del seno è enorme in tutto il mondo, coinvolge migliaia di persone in manifestazioni e iniziative che sono cariche di sentimento e passione. È un fenomeno che, originariamente nato sulla questione “tumore della mammella”, si è oggi esteso ad interessare molte altre malattie e configura una presenza di forze e movimenti di opinione in una maniera che è del tutto nuova nel mondo sociale e nella medicina. Una forma di partecipazione che non è facile comprendere nella sua interezza e che presenta anche ambiguità di interessi, ma che ha aiutato a rendere le persone più unite e solidali in una società che è per tanti aspetti sempre più parcellizzata.

Siamo ormai abituati al fatto che l’innovazione tecnologica *esalta* nella medicina clinica la sua carica di speranza (si è parlato, da parte della sociologa e antropologa clinica di Harvard Mary-Jo DelVecchio Good, di una *political economy of hope*, nella quale molto pesa l’in-

⁴ L’articolo di Denise Grady è consultabile all’URL: <http://well.blogs.nytimes.com/2014/04/07/look-for-cancer-and-find-it/>

fluenza del sistema medico-industriale), che la promuove come potente e magico strumento nella lotta contro la morte. Oggi larga parte della popolazione ha contrastanti modi di sentire, oscilla tra fiducia, dubbio e ribellione verso il progresso tecnologico, arrivando all'esigenza contrapposta – talora in maniera pericolosamente ingenua – di una visione più umana dell'atto medico e di una concezione olistica della salute. Un fenomeno che ha aspetti popolari e genuini come questo si intreccia ogni giorno con la presenza incombente del sistema industriale biomedico e degli interessi economici, ma anche professionali, che sono sempre più evidenti e minano alla base la credibilità della moderna medicina.

Questo cambiamento ha avuto un grande impatto nella sanità, innanzitutto quella che definiamo pubblica, che è il sistema organizzato con cui le comunità affrontano il problema della salute e della medicina. I sistemi pubblici, in particolare, di fronte a questo sviluppo si sono trovati a ridisegnare, specialmente in Europa ove essa è più radicata, il proprio modo di agire, di fare clinica, per rispondere alle nuove sfide.⁵ Lo sviluppo tecnologico è, peraltro, oggi fortemente connesso al progressivo invecchiamento della popolazione, che è, almeno in parte, frutto dello stesso successo della tecnologia medica, ed ha, come corrispettivo inevitabile, il trionfo della cronicità, una condizione che ci conduce a convivere con il rischio e la sorveglianza, più che non con la malattia acuta o con la morte rapida o improvvisa.

Nella mia vita professionale ho avuto l'opportunità di partecipare attivamente a questa storia, di viverla dall'interno. L'ho fatto non solo con un'attenzione tecnico-scientifica, ma cercando di sviluppare una prospettiva interpretativa e culturale. Lo screening mam-

⁵ Il significato di "sanità pubblica" in Europa è diverso da quello attribuito negli Stati Uniti. In Europa usando questo termine ci si riferisce soprattutto all'insieme dei servizi di tipo preventivo e di cura che sono offerti dai governi ai cittadini, spesso attraverso servizi sanitari pubblici nazionali. Negli Stati Uniti, i dipartimenti di sanità pubblica sono radicati a livello accademico e operano in importanti Università, elaborando sul piano teorico e attuativo, attraverso consulenze e studi, progetti di modifica della realtà sanitaria del paese. Vi sono istituzioni americane che, a diversi livelli, svolgono le funzioni di sanità pubblica, sia di produzione di raccomandazioni che di controllo e sorveglianza.

mografico ha infatti catalizzato su di sé l'attenzione perché cumula molti aspetti che suscitano interesse, a partire da quello tecnico-scientifico, ma soprattutto, non va mai dimenticato, perché parla di una delle malattie che maggiormente hanno suscitato, da sempre, dolore e emozioni: il cancro del seno. Una malattia che è sempre stata speciale per l'umanità.